

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



552526

(43) 国際公開日
2004 年 10 月 28 日 (28.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/091642 A1

(51) 国際特許分類⁷: A61K 35/78, 31/7008, 31/726,
A61P 19/02, A23L 1/30, A23K 1/16

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/005115

(22) 国際出願日: 2004 年 4 月 9 日 (09.04.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-107405 2003 年 4 月 11 日 (11.04.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 協和醸酵
工業株式会社 (KYOWA HAKKO KOGYO CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目 6 番
1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 神谷 俊一
(KAMIYA, Toshikazu). 中桐 竜介 (NAKAGIRI,
Ryusuke).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE OR REMEDY FOR ARTHRITIS

(54) 発明の名称: 関節炎の予防または治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide a preventive or a remedy for arthritis or a food, a drink, an additives for foods or drinks, a feed or an additive for feeds for preventing or treating arthritis. To achieve this object, a preventive or a remedy for arthritis or a food, a drink, an additives for foods or drinks, a feed or an additive for feeds for preventing or treating arthritis comprising, as the active ingredients, a plant belonging to the genus *Hydrangea* or an extract of this plant together with an amino sugar or its salt and/or a glycosaminoglycan or its salt is provided.

(57) 要約: 本発明の課題は、関節炎の予防または治療剤、あるいは関節炎の予防もしくは治療用の飲食品、飲食品添加剤、飼料または飼料添加剤を提供することにある。該課題を解決するために、本発明は、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を有効成分として含有する関節炎の予防または治療剤、あるいは関節炎の予防もしくは治療用の飲食品、飲食品添加剤、飼料または飼料添加剤を提供する。

WO 2004/091642 A1

明 細 書

関節炎の予防または治療剤

技術分野

本発明は、関節炎の予防または治療剤、ならびに関節炎の予防または治療用の飲食品、飲食品添加剤、飼料および飼料添加剤に関する。

背景技術

アジサイ属に属するアマチャ (Hydrangea macrophylla Seringe var. Thunbergii Makino) はアジサイの近隣種で江戸時代にヤマアジサイ (Hydrangea macrophylla SER var. acuminata) の育種で作り出されたと言われている。甘茶 (Hydrangeae Dulcis Folium) は、アマチャの葉部、枝先を採取して発酵後、乾燥処理して調製される。

この甘茶または甘茶抽出物は、従来より、丸剤などの矯味（甘味）薬、口腔清涼剤の製造原料として使われている。甘茶の水抽出物は、液体または粉末の形態で甘味料として用いられている。甘味成分はフィロツルシンである。

甘茶は抗コキシジウム活性、抗カビ活性、抗潰瘍活性、抗アレルギー活性、高コレステロール血症抑制作用、抗歯周病菌作用、抗酸化作用などを有するものとして知られている（第2回くすりと食物シンポジウム講演要旨集、1999年、p. 85）。また、甘茶抽出物が、利胆作用を示すことが知られている（薬学雑誌、1994年、第114巻、第6号、p. 401-413）。さらに甘茶エキスが、インビトロで肝ミクロソームの脂質過酸化反応の抑制作用を示すことも知られている [ナチュラル・メディスンズ (Natural Medicines)、1995年、第49巻、第1号、p. 84-87]

一方、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物には関節炎の予防または治療効果が知られている（国際公開第02/102396号パンフレット）。また、軟骨の構成成分であるコンドロイチン硫酸、グルコサミン等に関節炎治療効果があることも知られている（特許第2971579号公報）。

しかしながら、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の組み合わせからなる組成物は知られておらず、該組成物が相乗的な関節炎の予防または治療効果を示すことは知られていない。

発明の開示

本発明の目的は、関節炎の予防剤または治療剤、あるいは関節炎の予防もしくは治療用の飲食品、飲食品添加剤、飼料または飼料添加剤を提供することにある。

本発明は、以下の（１）～（２７）に関する。

（１） アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を有効成分として含有する関節炎の予防または治療剤。

（２） アジサイ属に属する植物がアマチャ (*Hydrangea macrophylla* Seringe var. *Thunbergii* Makino) である、（１）記載の関節炎の予防または治療剤。

（３） アマチャの植物体が甘茶である、（２）記載の関節炎の予防または治療剤。

（４） アミノ糖がグルコサミンまたはその塩である、（１）～（３）のいずれかに記載の関節炎の予防または治療剤。

（５） グリコサミノグリカンがコンドロイチン硫酸またはその塩である、（１

）～（４）のいずれかに記載の関節炎の予防または治療剤。

（６） アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を含有する飲食品または飲食品添加剤。

（７） 関節炎の予防または治療に用いられる、（６）記載の飲食品または飲食品添加剤。

（８） アジサイ属に属する植物が、アマチャ (Hydrangea macrophylla Seringe var. Thunbergii Makino) である、（６）または（７）の飲食品または飲食品添加剤。

（９） アマチャの植物体が甘茶である（８）記載の飲食品または飲食品添加剤。

（１０） アミノ糖が、グルコサミンまたはその塩である（６）～（９）のいずれかに記載の飲食品または飲食品添加剤。

（１１） グリコサミノグリカンが、コンドロイチン硫酸またはその塩である（６）～（１０）のいずれかに記載の飲食品または飲食品添加剤。

（１２） アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を含有する飼料または飼料添加剤。

（１３） 関節炎の予防または治療に用いられる、（１２）記載の飼料または飼料添加剤。

（１４） アジサイ属に属する植物が、アマチャ (Hydrangea macrophylla Seringe var. Thunbergii Makino) である、（１２）または（１３）記載の飼料または飼料添加剤。

（１５） アマチャの植物体が甘茶である（１４）記載の飼料または飼料添加剤

(16) アミノ糖が、グルコサミンまたはその塩である(12)～(15)のいずれかに記載の飼料または飼料添加剤。

(17) グリコサミノグリカンが、コンドロイチン硫酸またはその塩である(12)～(16)のいずれかに記載の飼料または飼料添加剤。

(18) アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を投与することを特徴とする関節炎の予防または治療方法。

(19) アジサイ属に属する植物がアマチャ (*Hydrangea macrophylla* Seringe var. *Thunbergii* Makino) である、(18) 記載の関節炎の予防または治療方法。

(20) アマチャの植物体が甘茶である、(19) 記載の関節炎の予防または治療方法。

(21) アミノ糖がグルコサミンまたはその塩である、(18)～(20)のいずれかに記載の関節炎の予防または治療方法。

(22) グリコサミノグリカンがコンドロイチン硫酸またはその塩である、(18)～(21)のいずれかに記載の関節炎の予防または治療方法。

(23) 関節炎の予防または治療剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

(24) 飲食品または飲食品添加剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

(25) 関節炎の予防または治療に用いられる飲食品または飲食品添加剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびに

アミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

(26) 飼料または飼料添加剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

(27) 関節炎の予防または治療に用いられる飼料または飼料添加剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

アジサイ (Hydrangea) 属に属する植物としては、例えばガクアジサイ (Hydrangea macrophylla Seringe)、アジサイ (Hydrangea macrophylla Seringe var. otaksa Makino)、ベニガク (Hydrangea macrophylla Seringe subsp. serrata Makino var. japonica Makino)、ヤマアジサイ (Hydrangea macrophylla Seringe var. acuminata)、アマチャ (Hydrangea macrophylla Seringe var. Thunbergii Makino)、ガクウツギ (Hydrangea scandens Seringe)、コアジサイ (Hydrangea hirta Sieb. et Zucc.)、タマアジサイ (Hydrangea involucrata Sieb.)、ヤハズアジサイ (Hydrangea sikokiana Maxim.)、ノリウツギ (Hydrangea paniculata Sieb.)、ツルデマリ (Hydrangea petiolaris Sieb. et Zucc.)、ヒメアジサイ (Hydrangea macrophylla Seringe subsp. serrata Makino var. amoena Makino)、ホソバコガク (Hydrangea macrophylla Seringe subsp. serrata Makino var. angustata Makino) 等があげられるが、アマチャ (Hydrangea macrophylla Seringe var. Thunbergii Makino) が好ましく用いられる。

アジサイ属に属する植物の植物体としては、アジサイ属に属する植物の植物体

であれば、例えば野生の植物体、栽培により得られる植物体または組織培養等の培養により得られる植物体等、いずれであってもよい。

植物体としては、例えば葉、花、枝、茎、果実、根、種子、培養された細胞または器官、カルス等の部位等があげられる。また、これらの部位を物理的もしくは化学的または生物的に処理して得られる各種処理物等を用いてもよい。

物理的または化学的処理方法としては、例えば天日乾燥、風乾等の乾燥処理、凍結乾燥処理、粉碎処理、抽出処理等があげられ、物理的または化学的処理物としては、乾燥処理物、凍結乾燥処理物、粉碎処理物、抽出処理物等があげられる。

生物的処理方法としては、発酵処理等があげられ、生物的処理物としては発酵処理物等があげられる。

例えば、アジサイ属に属する植物としてアマチャを用いる場合は、アマチャを発酵処理後に乾燥処理して得られる甘茶 (*Hydrangeae Dulcis Folium*) が好ましく用いられる。

以下、アジサイ属に属する植物の植物体を、本発明の植物体と称する。

本発明の植物体の抽出物としては、該植物体から、各種溶媒抽出、超臨界流体抽出等、該植物体から関節炎の予防または治療作用を有する物質を抽出する方法より取得できる物質があげられる。

溶媒抽出に用いる溶媒としては、関節炎の予防または治療作用を示す物質（以下、有効成分ともいう）を抽出できる溶媒であれば、例えば水性媒体、有機溶媒等いずれでもよい。また、溶媒は単独で用いてもよいし、複数を組み合わせた混合溶媒として用いてもよい。

水性媒体としては、例えば水、無機塩水溶液、緩衝液等があげられるが、水が好ましい。

水としては、水道水、蒸留水、脱イオン水、純水等があげられる。

緩衝液としては、例えばリン酸緩衝液、クエン酸緩衝液等があげられる。

無機塩水溶液の無機塩としては、例えば塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム等があげられる。

有機溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等の1価脂肪族アルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール等の2価脂肪族アルコール、グリセロール等の3価脂肪族アルコール、酢酸メチル、酢酸エチル等の酢酸アルキル、アセトン、エチルメチルケトン等の脂肪族ケトン、ジメチルエーテル、ジエチルエーテル等の脂肪族エーテル、ヘキサン、ヘプタン、石油エーテル等の脂肪族炭化水素、シクロヘキサン等の脂環式炭化水素、トルエン、ベンゼン等の芳香族炭化水素、クロロホルム、ジクロロメタン、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 2-トリクロロエテン等のハロゲン化脂肪族炭化水素、ごま油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油等の食用油脂、メタン、エタン、プロパン、プロピレン、ブタン、ブチレン等の液化脂肪族炭化水素、ジメチルスルフォキシド等、有効成分が抽出される溶媒であれば何を用いてもよい。

単独の溶媒としては水性媒体、アルコールまたは脂肪族ケトンが好ましい。アルコールとしては1価脂肪族アルコールがより好ましく、エタノールが特に好ましい。脂肪族ケトンとしてはアセトンが好ましい。

混合した溶媒としては、例えば含水アルコールが好ましく、含水1価脂肪族アルコールがより好ましく、含水エタノールが特に好ましい。含水率としては、70% (v/v) 以下であることが好ましく、40% (v/v) 以下であることがより好ましい。

また、溶媒としては、液化二酸化炭素や超臨界流体化二酸化炭素を用いること

もできる。

溶媒抽出は、攪拌機、超音波発生器、還流抽出器、ソックスレー抽出器、ホモジナイザー、振とう機等、通常の溶媒抽出で使用する機器が用いられる。

溶媒抽出に用いられる溶媒量は、特に制限はないが、例えば本発明の植物体 1 重量部に対して溶媒を 0.1～10000 重量部、好ましくは 1～100 重量部用いて行う。抽出温度は、溶媒の融点以上、沸点以下の温度であれば特に制限はないが、水性媒体では 0～100℃が好ましく、20～90℃がより好ましく、有機溶媒では 0～1000℃が好ましく、20～90℃がより好ましい。抽出時間は特に制限がないが、1 分間～1 週間が好ましく、30 分間～1 日間がより好ましい。

溶媒抽出の終了後、沈降分離、ケーキ濾過、清澄濾過、遠心濾過、遠心沈降、圧搾分離、フィルタープレス等の固液分離方法を用いて、好ましくは濾過により、抽出液を取得し、これを抽出物としてもよい。また、該固液分離法により得られた抽出残渣を抽出溶媒でさらに抽出し、これを抽出物としてもよい。

超臨界流体抽出（単に超臨界抽出ともいう）を行う場合は、抽剤流体を単独で用いてもよいが、抽剤流体にエントレーナーを混合したものをを用いてもよい。

抽剤流体としては、二酸化炭素、アンモニア、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エタン、プロパン、ブタン、ペンタン、ヘキサン、ジメチルブタン、ベンゼン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロメタン、クロロトリフルオロメタン、ジエチルエーテル、エチルメチルエーテル、ヘキサン、一酸化二窒素等、いずれの超臨界流体を用いてもよいが、超臨界二酸化炭素が好適に用いられる。

なお、本発明において、超臨界流体（超臨界ガスともいう）とは、臨界温度お

よび臨界圧力を超えた状態にある流体のことをいう。

エントレーナーとしては、メタノール、エタノール等の1価脂肪族アルコール、水、含水1価脂肪族アルコール、アセトンまたはヘキサン等、いずれも用いることができるが、特にエタノールが好適に用いられる。エントレーナーの添加量としては、0.1～50% (w/w) であることが好ましく、1～20% (w/w) であることがより好ましい。

超臨界流体抽出に用いられる抽剤流体量は、特に制限はないが、例えば本発明の植物体1重量部に対して、積算量として5～1000重量部、好ましくは20～50重量部の抽剤流体が用いられる。また、必要に応じて、抽剤流体を循環させてもよい。

超臨界流体抽出に用いられるエントレーナー量は、特に制限はないが、例えば超臨界流体1重量部に対して、積算量として0.001～100重量部、好ましくは1～20重量部である。

超臨界流体抽出には、超臨界流体抽出装置が用いられる。

超臨界流体抽出に用いられる抽出槽温度および抽出槽圧力は、それぞれ臨界温度および臨界圧力を超えていなければならないが、上限に関しては特に制限はない。

臨界温度および臨界圧力は化合物の種類によって異なるが、例えば二酸化炭素の場合、抽出槽温度は、31.06～1000℃が好ましく、31.1～60℃がより好ましく、抽出槽圧力は、72.9～5000 atmが好ましく、75～1000 atmがより好ましい。分離槽圧力は、特に制限はないが、1～5000 atmが好ましく、1～1000 atmがより好ましい。

超臨界流体抽出に用いられる分離槽温度は、特に制限はないが、-273.16～1000℃が好ましく、-80～200℃がより好ましい。抽出時間は、特

に制限はないが、1分間～100時間が好ましく、20分間～5時間がより好ましい。

超臨界流体抽出の終了後、分離槽の温度や圧力、充填剤などを変更することによって、抽出液を取得することができる。抽出物の分離方法としては、例えば、等温・減圧法、等温・気液分離法、等圧・加熱法、等圧・冷却法、吸着法等があげられる。抽出物は、分離操作が終了した後、分離槽内に固形物あるいは液状物として、またエントレーナーを使用した場合はエントレーナー溶液として、取得することができる。

本発明の植物体の抽出物は、該植物体から溶媒抽出、超臨界流体抽出等の抽出方法により取得した抽出物を、さらに濃縮または乾燥方法、精製方法等を用いて処理したものであってもよい。

濃縮または乾燥方法としては、加熱濃縮、凍結濃縮、逆浸透濃縮、減圧濃縮、凍結乾燥、自然乾燥、熱風乾燥、通風乾燥、送風乾燥、噴霧乾燥、減圧乾燥、天日乾燥、真空乾燥、スプレードライ、流動層乾燥、泡沫層乾燥、ドラムドライヤーなどの皮膜乾燥法、超音波乾燥法、電磁波乾燥法等の乾燥方法があげられ、減圧濃縮法、スプレードライ方法、凍結乾燥方法が好適に用いられる。

本発明の植物体の抽出物の調製に際しては、有効成分を失活させないための工夫、例えば抗酸化剤、保存剤等の添加、加熱温度の調整などがなされてもよい。

本発明の植物体の抽出物は、本発明の植物体から有効成分が抽出されないか、抽出されにくい条件で各種溶媒抽出、超臨界流体抽出等で抽出して得られる抽出残渣等を、さらに有効成分が抽出される条件で各種溶媒抽出、超臨界流体抽出等で抽出することにより調製してもよく、本発明の植物体の好ましくは乾燥処理物を水性媒体で抽出した後に得られる残渣を、アルコール、含水アルコールまたは脂肪族ケトンで抽出する方法が好ましい。

本発明においてアミノ糖またはその塩としては、例えば、グルコサミン、ガラクトサミン、ノイラミン酸、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルノイラミン酸、N-グリコリルノイラミン酸、またはこれらの塩があげられるが、グルコサミンまたはその塩が好ましく用いられる。アミノ糖の塩における塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等があげられる。

グルコサミンは、例えば、甲殻類の殻を脱タンパク質、脱灰分して得られるキチンを濃塩酸で加水分解、脱アセチルし、脱色し、ろ過し、濃縮し、分離し、洗浄し、乾燥して得られるものを用いてもよいし、市販のもの（例えば、協和ハイフーズ社製グルコサミンKHF）を用いてもよい。

グルコサミンの塩における塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩（例えばグルコサミン6-硫酸）、リン酸塩（例えば、グルコサミン 6-リン酸）などがあげられる。

本発明において、グリコサミノグリカンとしては、ヒアルロン酸、コンドロイチン、コンドロイチン硫酸、ケラタン硫酸、ヘパリン、ヘパラン硫酸、デルマトン硫酸、またはそれらの塩があげられるが、コンドロイチン硫酸またはその塩が好ましく用いられる。

グリコサミノグリカンの塩における塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩等があげられる。

コンドロイチン硫酸は、軟骨を中心に一般に動物の結合組織に分布するムコ多糖類の一種であり、組織中では、蛋白質と結合し、プロテオグリカンとして存在する。

コンドロイチン硫酸は、精製したものを用いてもよいし、プロテオグリカン、軟骨抽出物または乾燥軟骨粉末の形態で用いてもよい。

コンドロイチン硫酸をプロテオグリカンの形態で得るには、例えば、サメ、クジラなどの水産動物、牛、豚などの哺乳動物または鳥等の軟骨を原料とし、中性塩法、アルカリ法、酵素法、オートクレーブ法などの公知の方法、例えば特開 2001-247602 号公報に記載の方法に従って抽出し、脂肪・固形分などを除去した後、乾燥すればよい。また、脂肪・固形分を除去した後、更に蛋白分解酵素を用いて除蛋白処理し、アルコール沈殿による公知の方法、例えば特開 2001-247602 号公報に記載の方法に従って精製すれば、コンドロイチン硫酸またはその塩を精製された状態で得ることができる。また、コンドロイチン硫酸またはその塩は、市販のもの（例えば、マルハ株式会社製コンドロイチン硫酸ナトリウム）を用いても良い。

コンドロイチン硫酸の塩における塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩があげられるが、ナトリウム塩が好ましく用いられる。

本発明が適用できる関節炎としては、特に制限がなく、クラミジア関節炎、慢性吸収性関節炎、腸疾患性関節炎、淋菌性関節炎、痛風関節炎、ジャクー関節炎、若年性関節炎、ライム関節炎、アルカプトン尿性関節炎、化膿性関節炎、変形性関節症、肩関節周囲炎、過度の運動負荷による関節炎、慢性関節リウマチ等のいずれであってもよいが、特に慢性関節リウマチに有効である。

本発明の予防または治療剤は、前述の方法で調製した本発明の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩（以下、本発明の有効成分ともいう）を含有し、必要に応じて薬理学的に許容される一種またはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

本発明の有効成分としては、本発明の植物体または該植物体抽出物およびアミノ糖またはその塩の組み合わせ、本発明の植物体または該植物体抽出物およびグ

リコサミノグリカンまたはその塩の組み合わせ、あるいは本発明の植物体または該植物体抽出物、アミノ糖またはその塩およびグリコサミノグリカンまたはその塩の組み合わせのいずれも用いることができるが、本発明の植物体または該植物体抽出物、アミノ糖またはその塩およびグリコサミノグリカンまたはその塩の組み合わせであることが好ましい。

本発明の予防剤または治療剤は、更に必要に応じて他の疾患の予防または治療のための成分を含有していてもよい。また、関節炎の予防または治療に有効な任意の他の成分が添加されていてもよい。

関節炎の予防または治療に有効な他の成分としては、例えば、ホウ素、カルシウム、クロム、銅、マグネシウム、マンガン、セレン、シリコン、亜鉛、S-アデノシルメチオニン、コラーゲン、コラーゲン加水分解物、ゼラチン、ゼラチン加水分解物、プロメライン、トリプシン、キモトリプシン、パパイン、ルチン、カロチノイド、フラボノイド、抗酸化ビタミン、 γ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸、ボスウェリア、カプサイシン、キャッツクロー、デビルズクロー、フィーバーフュー、ショウガ、ネトルス、ナイアシアミド、ターメリックおよびクルクミン等があげられる。関節炎の予防または治療に有効な該他の有効成分は精製物であっても該成分の含有物または抽出物であってもよい。

本発明の予防または治療剤の投与経路は、関節炎の予防または治療に際して効果的なものを使用するのが望ましく、経口投与または、例えば静脈内投与などの非経口投与をあげることができる。

投与する剤形としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、液剤、浸剤、煎剤、エキス剤、チンキ剤、流エキス剤等の経口剤、注射剤、点滴剤、クリーム剤、坐剤等の非経口剤のいずれでもよいが、経口剤として好適に用いられる。

経口剤を製剤化する際には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、分散剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤、緩衝剤、抗酸化剤、細菌抑制剤等の添加剤を用いることができる。

経口投与の剤形が、錠剤、散剤、顆粒剤等の場合には、乳糖、白糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトール、ソルビトール等の糖類、バレイショ、コムギ、トウモロコシ等の澱粉、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム等の無機物、結晶セルロース、カンゾウ末、ゲンチアナ末等の植物末などの賦形剤、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴール、シリコーン油等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロース、ゼラチン、澱粉のり液等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤などを添加して、製剤化することができる。

また、経口剤の剤形がシロップ剤等の液体調製物である場合は、水、蔗糖、ソルビトール、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類などの希釈剤、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、パラオキシ安息香酸メチル等のパラオキシ安息香酸誘導体、安息香酸ナトリウム等の保存剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等の香料などを添加して、製剤化することができる。

経口投与に適当な、例えばエキス剤、チンキ剤、流エキス剤等は、本発明の植物体を、例えば水、エタノール、水とエタノールの混合液などで抽出して得られる抽出物をそのまま、または濃縮して調製することができる。

非経口投与に適当な製剤は、好ましくは受容者の血液と等張である本発明の有

効成分を含む滅菌水性剤からなる。例えば、注射剤の場合は、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩溶液とブドウ糖溶液の混合物からなる担体などを用いて注射用の溶液を調製する。

また、これら非経口剤においても、経口剤で例示した希釈剤、防腐剤、保存剤、フレーバー類、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、界面活性剤、可塑剤などから選択される1種またはそれ以上の補助成分を添加することができる。

本発明の予防または治療剤の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質または重篤度等により異なるが、経口投与の場合、成人一人当たり、本発明の植物体または該植物体抽出物の乾燥量、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩として、好ましくは0.001～50g、より好ましくは0.005～10gを1日1回ないし数回投与する。静脈内投与などの非経口投与の場合、成人1人当たり、本発明の植物体または該植物体抽出物の乾燥量、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩として、好ましくは0.0005～50g、より好ましくは0.002～10gを1日1回ないし数回投与する。投与期間は、通常は1週間～10年間、好ましくは1ヶ月間～5年間である。

なお、本発明の予防または治療剤は、ヒトだけでなく、ヒト以外の動物（以下、非ヒト動物ともいう）に対しても使用することができる。非ヒト動物に使用する場合の投与量および投与回数は、非ヒト動物の体重1kgあたり、本発明の植物体または該植物体抽出物の乾燥量、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩として、好ましくは0.002～10g、より好ましくは0.01～2gを1日1回ないし数回投与する。投与期間は、通常は1週間～5年間、好ましくは2週間～2年間である。

本発明の予防または治療剤中の、本発明の植物体または該植物体抽出物の乾燥物と、アミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の組成比は、重量比で1：100～100：1、好ましくは1：50～50：1、とりわけ好ましくは10：1～1：10である。

また、本発明の予防または治療剤は、本発明の有効成分を同一の製剤に含有するように調製してもよいが、それぞれ別々の製剤を製造し、キット形態の製剤として用いてもよい。

本発明の有効成分がキット中に含有されていれば、キットを構成する各製剤中に本発明の植物体または該植物体抽出物を含んでいる必要は必ずしもなく、また、各製剤はどのような組み合わせであってもよい。キットを構成する製剤の組み合わせとしては、例えば、本発明の植物体または該植物体抽出物を含有する製剤、ならびにアミノ糖もしくはその塩を含有する製剤および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を含有する製剤の組み合わせをあげることができるが、これに限定されない。

キットに含まれる各製剤は、それぞれ別個に存在する形態であれば、いずれの状態でも存在してもよい。例えば、それぞれの製剤が別個に包装されていてもよいし、同一の容器内に混在されていてもよい。

キットに含まれる各製剤を別々に投与する場合は、製剤中の有効成分が体内で高い効力を有する時間内に投与することが望ましい。例えば、1回の投与につき、8時間以内、好ましくは2時間以内に全ての製剤を投与する。

本発明の飲食品添加剤は、本発明の経口剤と同様な方法により調製することができる。飲食品添加剤は、通常、必要に応じて他の食品添加物を混合または溶解し、例えば粉末、顆粒、ペレット、錠剤、各種液剤の形態に加工製造される。

本発明の飲食品は、飲食品中に本発明の有効成分または本発明の飲食品添加剤

を添加する以外は、一般的な飲食品の製造方法を用いることにより、加工製造することができる。

また、本発明の飲食品は、例えば流動層造粒、攪拌造粒、押し出し造粒、転動造粒、気流造粒、圧縮成形造粒、解砕造粒、噴霧造粒、噴射造粒等の造粒方法、パンコーティング、流動層コーティング、ドライコーティング等のコーティング方法、パフドライ、過剰水蒸気法、フォームマット方法、マイクロ波加熱方法等の膨化方法、押出造粒機やエキストルーダー等の押出方法等を用いて製造することもできる。

本発明の飲食品は、ジュース類、清涼飲料水、茶類、乳酸菌飲料、発酵乳、冷菓、バター、チーズ、ヨーグルト、加工乳、脱脂粉乳等の乳製品、ハム、ソーセージ、ハンバーグ等の畜肉製品、蒲鉾、竹輪、さつま揚げ等の魚肉練り製品、だし巻き、卵豆腐等の卵製品、クッキー、ゼリー、チューインガム、キャンディー、スナック菓子等の菓子類、パン類、麺類、漬物類、薫製品、干物、佃煮、塩蔵品、スープ類、調味料等、いずれの形態のものであってもよい。

また、本発明の飲食品は、例えば粉末食品、シート状食品、瓶詰め食品、缶詰食品、レトルト食品、カプセル食品、タブレット状食品、流動食品、ドリンク剤等の形態のものであってもよい。

本発明の飲食品は、関節炎の予防または治療作用を有する健康食品または機能性食品として用いることもできる。

本発明の飲食品または飲食品添加剤には、一般的に飲食品に用いられる食品添加物、例えば甘味料、着色料、保存料、増粘安定剤、酸化防止剤、発色料、漂白料、防かび剤、ガムベース、苦味料、酵素、光沢剤、酸味料、調味料、乳化剤、強化剤、製造用剤、香料、香辛料抽出物等が添加されてもよい。

甘味料としては、アスパルテーム、カンゾウ、ステビア、キシロース、ラカン

力、等があげられる。

着色料としては、カロチノイド、ウコン色素、フラボノイド、カラメル色素、シコン色素、スピルリナ色素、葉緑素、ムラサキイモ色素、ムラサキヤマイモ色素、シソ色素、ブルーベリー色素等があげられる。

保存料としては、亜硫酸ナトリウム、安息香酸類、ウド抽出物、エゴノギ抽出物、カワラヨモギ抽出物、ソルビン酸類、プロピオン酸類等があげられる。

増粘安定剤としては、アラビアガムやキサンタンガムなどのガム類、アルギン酸類、キチン、キトサン、イダチアロエ抽出物、グァーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、カゼインナトリウム、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロース類、ゼラチン、寒天、デキストリン、メチルセルロース、ポリビニルアルコール、微小繊維状セルロース、微結晶セルロース、海藻セルロース、ポリアクリル酸ソーダ、ポリリン酸ナトリウム、カラギーナン、酵母細胞壁、コンニャクイモ抽出物、ナタデココ、マンナン等があげられる。

酸化防止剤としては、ビタミンC、エチレンジアミン四酢酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸カルシウム、エリスルビン酸、オリザノール、カテキン、ケルセチン、クローブ抽出物、酵素処理ルチン、リンゴ抽出物、ゴマ油抽出物、ジブチルヒドロキシトルエン、ウイキョウ抽出物、セイヨウワサビ抽出物、セリ抽出物、チャ抽出物、テンペ抽出物、ドクダミ抽出物、トコトリエノール、トコフェロール類、ナタネ油抽出物、生コーヒー豆抽出物、ヒマワリ種子、フェルラ酸、ブチルヒドロキシアニソール、ブルーベリー葉抽出物、プロポリス抽出物、ヘゴ・イチョウ抽出物、ヘスペレチン、コショウ抽出物、ホウセンカ抽出物、没食子酸、ヤマモモ抽出物、ユーカリ抽出物、ローズマリー抽出物等があげられる。

発色料としては、亜硝酸ナトリウム等があげられる。

漂白料としては、亜硫酸ナトリウム等があげられる。

防かび剤としては、オルトフェニルフェノール等があげられる。

ガムベースとしては、アセチルリシノール酸メチル、ウルシロウ、エステルガム、エレミ樹脂、オウリキュウリロウ、オゾケライト、オポパナックス樹脂、カウリガム、カルナウバロウ、グアヤク樹脂、グッタカチュウ、グッタハンカン、グッタペルカ、グリセリン脂肪酸エステル、ゲイロウ、コパオババルサム、コーパル樹脂、ゴム、コメヌカロウ、サトウキビロウ、シェラック、ジェルトン、スクロース脂肪酸エステル、ソルバ、ソルピタン酸脂肪酸エステル、タルク、炭酸カルシウム、ダンマル樹脂、チクル、チルテ、ツヌー、低分子ゴム、パラフィンワックス、ファーバルサム、プロピレングリコール脂肪酸エステル、粉末パルプ、粉末モミガラ、ホホバロウ、ポリイソブチレン、ポリブテン、マイクロクリスタルワックス、マスチック、マッサランドチョコレート、ミツロウ、リン酸カルシウム等があげられる。

苦味料としては、イソアルファー苦味酸、カフェイン、カワラタケ抽出物、キナ抽出物、キハダ抽出物、ゲンチアナ抽出物、香辛料抽出物、酵素処理ナリンジン、ジャマイカカシミア抽出物、デオブロミン、ナリンジン、ピガキ抽出物、ニガヨモギ抽出物、ヒキオコシ抽出物、ヒメマツタケ抽出物、ボラベット、メチルチオアデノシン、レイシ抽出物、オリーブ茶、ダイダイ抽出物、ホップ抽出物、ヨモギ抽出物等があげられる。

酵素としては、アミラーゼ、トリプシン、レンネット、乳酸菌等があげられる。

光沢剤としては、ウルシロウ、モクロウ等があげられる。

酸味料としては、アジピン酸、イタコン酸、クエン酸類、コハク酸類、酢酸ナトリウム、酒石酸類、二酸化炭素、乳酸、フィチン酸、フマル酸、リンゴ酸、リン酸等があげられる。

調味料としては、アスパラギン、アスパラギン酸類、グルタミン酸、グルタミン、アラニン、イソロイシン、グリシン、セリン、シスチン、チロシン、ロイシン、プロリンなどのアミノ酸、イノシン酸ナトリウム、ウリジル酸ナトリウム、グアニル酸ナトリウム、シチジル酸ナトリウム、リボヌクレオチドカルシウム、リボヌクレオチドナトリウムなどの核酸、クエン酸、コハク酸などの有機酸、塩化カリウム、塩水湖水低塩ナトリウム液、粗製海水塩化カリウム、ホエイソルト、リン酸三カリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸二水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、クロレラ抽出物等があげられる。

乳化剤としては、脂肪酸モノグリセリド、ソルビタン脂肪酸エステル等があげられる。

強化剤としては、亜鉛塩類、ビタミンC、各種アミノ酸、5-アデニル酸、塩化鉄、ヘスペリジン、各種焼成カルシウム、各種未焼成カルシウム、ジベンゾイルチアミン、水酸化カルシウム、炭酸カルシウム、チアミン塩酸塩、デュナリエラカロチン、トコフェロール、ニコチン酸、ニンジンカロチン、パーム油カロチン、パントテン酸カルシウム、ビタミンA、ヒドロキシプロリン、ピロリン酸二水素カルシウム、ピロリン酸第一鉄、ピロリン酸第二鉄、フェリチン、ヘム鉄、メナキノン、葉酸、リボフラビン等があげられる。

製造用剤としては、アセトン、イオン交換樹脂などの加工助剤、イチジク葉抽出物、イナワラ灰抽出物、カオリン、グリセリン脂肪酸エステル、クワ抽出物、骨灰、シソ抽出物、ショウガ抽出物、各種タンニン、パフィア抽出物、ブドウ種子抽出物、エタノール等があげられる。

香料としては、前述の香料等があげられる。

香辛料抽出物としては、唐辛子抽出物、ニンニク抽出物等があげられる。

本発明の飲食品中への本発明の有効成分または飲食品添加剤の添加量は、飲食品の種類、当該飲食品の摂取により期待する効果等に応じて適宜選択されるが、本発明の植物体または該植物体抽出物乾燥量、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩として、通常は0.01～100重量%、好ましくは0.1～100重量%含有するように添加される。

本発明の飲食品は、摂取形態、摂取者の年齢、体重等に応じて異なるが、成人に対し一日あたり、本発明の植物体または該植物体抽出物の乾燥量、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩として、好ましくは0.001～50g、より好ましくは0.005～10gを1日に1回または数回に分けて経口投与、すなわち摂取する。摂取する期間は、通常は1日間～10年間、好ましくは2週間～5年間である。

本発明の飲食品は、本発明の有効成分を同一の飲食品に含有するように調製してもよいし、飲食品セットとして製造してもよい。

本発明の有効成分がセット中に含有されていれば、セットを構成する各飲食品中に本発明の植物体または該植物体抽出物を含んでいる必要は必ずしもなく、また、各飲食品はどのような組み合わせであってもよい。飲食品セット中の各飲食品の組み合わせとしては、例えば、本発明の植物体または該植物体抽出物を含有する飲食品、ならびにアミノ糖もしくはその塩を含有する飲食品および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を含有する飲食品の組み合わせをあげることができるが、これに限定されない。

飲食品セットに含まれる各飲食品は、それぞれ別個に存在する形態であれば、いずれの状態で存在してもよい。例えば、それぞれの飲食品が別個に包装されていてもよいし、同一の容器内に混在されていてもよい。

飲食品セットに含まれる各飲食品を別々に摂取する場合は、各飲食品中の有効

成分が体内で高い効力を有する時間内に投与することが望ましい。例えば、1回の摂取につき、8時間以内、好ましくは2時間以内に全ての飲食品を摂取する。

本発明の飼料添加剤は、本発明の経口剤と同様な方法によりを調製することができる。飼料添加剤は、通常、必要に応じて他の飼料添加物を混合または溶解し、例えば粉末、顆粒、ペレット、錠剤、各種液剤の形態に加工製造される。

本発明の飼料としては、本発明の有効成分を含有する飼料であれば、哺乳類、鳥類、は虫類、両生類または魚類のいずれに属する動物用の飼料でもよく、例えばイヌ、ネコ、ネズミ等のペット用飼料、ウシ、ブタ等の家畜用飼料等の哺乳類用飼料、ニワトリ、七面鳥等の家禽用飼料等の鳥類用飼料、タイ、ハマチ等の養殖魚用飼料等の魚類用飼料があげられるが、好ましくは、哺乳類用飼料として用いられる。

本発明の飼料は、飼料中に本発明の有効成分または本発明の飼料添加剤を添加する以外は、一般的な飼料の製造方法を用いることにより加工製造することができる。

飼料原料としては、穀物類、そうこう類、植物性油かす類、動物性飼料原料、その他飼料原料、精製品、またはこれらの混合物等があげられる。

穀物類としては、例えばマイロ、小麦、大麦、えん麦、らい麦、玄米、そば、あわ、きび、ひえ、とうもろこし、大豆等があげられる。

そうこう類としては、例えば米ぬか、脱脂米ぬか、ふすま、末粉、小麦、胚芽、麦ぬか、スクリーニング、ペレット、トウモロコシぬか、トウモロコシ胚芽等があげられる。

植物性油かす類としては、例えば大豆油かす、きな粉、あまに油かす、綿実油かす、落花生油かす、サフラワー油かす、やし油かす、パーム油かす、ごま油かす、ひまわり油かす、なたね油かす、カポック油かす、からし油かす等があげら

れる。

動物性飼料原料としては、例えば北洋ミール、輸入ミール、ホールミール、沿岸ミール等の魚粉、フィッシュソルブル、肉粉、肉骨粉、血粉、分解毛、骨粉、家畜用処理副産物、フェザーミール、蚕よう、脱脂粉乳、カゼイン、乾燥ホエー等があげられる。

その他の飼料原料としては、アルファルファ、ヘイキューブ、アルファルファリーフミール、ニセアカシア粉末等の植物茎葉類、コーングルテンミール、コーングルテンフィード、コーンステープリカー等のトウモロコシ加工工業副産物、でんぷん等のでんぷん加工品、砂糖、酵母、ビールかす、麦芽根、アルコールかす、しょう油かす等の発酵工業産物、柑橘加工かす、豆腐かす、コーヒーかす、ココアかす等の農産製造副産物、キャッサバ、そら豆、グアミール、海藻、オキアミ、スピルリナ、クロレラ、鉱物等があげられる。

精製品としては、カゼイン、アルブミン等のタンパク質、アミノ酸、スターチ、セルロース、蔗糖、グルコース等の糖質、ミネラル、ビタミン等があげられる。

本発明の飼料は、例えば流動層造粒、攪拌造粒、押し出し造粒、転動造粒、気流造粒、圧縮成形造粒、解砕造粒、噴霧造粒、噴射造粒等の造粒方法、パンコーティング、流動層コーティング、ドライコーティング等のコーティング方法、パフドライ、過剰水蒸気法、フォームマット方法、マイクロ波加熱方法等の膨化方法、押出造粒機やエキストルーダー等の押出方法等を用いて製造することもできる。

本発明の飼料中への本発明の有効成分または飼料添加剤の添加量は、飼料の種類、当該飼料の摂取により期待する効果等に応じて適宜選択されるが、本発明の植物体または該植物体抽出物乾燥量、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／

またはグリコサミノグリカンもしくはその塩として、通常は0.01～100重量%、好ましくは0.1～100重量%含有するように添加される。

本発明の飼料は、摂取形態、摂取動物の種類、該動物の年齢、体重等に応じて異なるが、動物の体重1kgあたり、本発明の植物体または該植物体抽出物乾燥量、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩として、好ましくは0.002～10g、より好ましくは0.01～2gを1日に1回または数回に分けて経口投与、すなわち摂取させる。摂取させる期間は、通常は1週間～5年間、好ましくは2週間～2年間である。

また、本発明の飼料添加剤を、摂取動物を対象とした関節炎の予防または治療作用を有する動物用経口剤として、上記飼料の摂取量および摂取期間と、それぞれ同じ投与量および投与期間で投与してもよい。

本発明の動物用飼料は、本発明の有効成分を同一の動物用飼料に含有するように調製してもよいが、飼料セットとして製造してもよい。

本発明の有効成分がセット中に含有されていれば、セットを構成する各飼料中に本発明の植物体または該植物体抽出物を含んでいる必要は必ずしもなく、また、各飼料はどのような組み合わせであってもよい。飼料セットの組み合わせとしては、例えば、本発明の植物体または該植物体抽出物を含有する飼料、ならびにアミノ糖もしくはその塩を含有する飼料および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を含有する飼料の組み合わせをあげることができるが、これに限定されない。

飼料セットに含まれる各動物用飼料は、それぞれ別個に存在する形態であれば、いずれの状態が存在してもよい。例えば、それぞれの動物用飼料が別個に包装されていてよいし、同一の容器内に混在されていてよい。

飼料セットに含まれる各動物用飼料を別々に摂取する場合は、該飼料セット中

の有効成分が体内で高い効力を有する時間内に投与することが望ましい。例えば、1回の摂取につき、8時間以内、好ましくは2時間以内に全ての飼料を摂取する。

上記方法で本発明の有効成分をヒトまたは非ヒト動物に投与することにより、該ヒトまたは非ヒト動物における関節炎を予防または治療することができる。

発明を実施するための最良の形態

実施例 1

乾燥した甘茶の粉末（志平商店社製）1 kgに蒸留水10 Lを加え、室温で1時間攪拌することにより抽出を行った。濾過により濾液と抽出残さに分けた後、抽出残さに蒸留水10 Lを加え、室温で1時間攪拌することにより再度抽出を行った。濾過により濾液を得、先に得た濾液と混合した。混合した濾液をエバポレーターで濃縮後、凍結乾燥することにより、凍結乾燥粉末200 gを得た。

実施例 2

乾燥した甘茶の粉末1 kgに蒸留水20 Lを加え、40℃で攪拌することにより抽出を開始した。抽出は、抽出液を蒸留水で1/200に希釈した液の313 nmにおける吸光度が0.15に到達した時点で終了した。濾過により濾液を除去して抽出残さを得た。該残さに60%（v/v）エタノール水溶液20 Lを加え、40℃で攪拌することにより抽出を開始した。抽出は、抽出液を蒸留水で1/200に希釈した液の313 nmにおける吸光度が0.22に到達した時点で終了した。濾過により得た濾液をエバポレーターで濃縮後、凍結乾燥することにより、凍結乾燥粉末70 gを得た。

実施例 3

関節炎抑制作用は、マウスコラーゲン誘導性関節炎モデル〔ネーチャー (Nature)、1980年、第283巻、p. 666-668〕を用いて試験した。

オスの6週齢のDBA/1Jマウス(チャールスリバー社製)に、1回目の2型コラーゲン投与として、2型コラーゲン(コラーゲン技術研修会社製)とフロインド完全アジュバント(Freund's complete adjuvant、ヤトロン社製)を等量ずつ混合しホモジナイザーでエマルション化した溶液を1匹あたり100 μ lを尾根部へ皮内投与した。1回目の2型コラーゲン投与の21日後に、2回目の2型コラーゲン投与として、同様に2型コラーゲンとフロインド完全アジュバントを等量ずつ混合しホモジナイザーでエマルション化した溶液を1匹あたり100 μ lを尾根部へ皮内投与した。

1回目の2型コラーゲン投与日から、第1群のマウスに市販粉末飼料CE-2(日本クレア社製)を、第2群のマウスに実施例2で製造した甘茶抽出物を0.5重量%添加したCE-2を、第3群のマウスにグルコサミン(D-グルコサミン硫酸2塩化ナトリウム、ミヤコ化学株式会社製)を1.0重量%およびコンドロイチン硫酸(コンドロイチン硫酸ナトリウム、マルハ株式会社製)を1.0重量%添加したCE-2を、第4群のマウスには実施例2で製造した甘茶抽出物を0.25重量%、グルコサミンを0.5重量%、およびコンドロイチン硫酸を0.5重量%添加したCE-2を、それぞれ摂取させた。また、2型コラーゲンを投与していない無処理群にはCE-2を摂取させた。

1回目の2型コラーゲン投与後、27、30、34日目に、関節炎の発症の程度を以下のような指標によってスコアリングした。マウスの1本の手または足につき、0点：無症状、1点：指1本はれ、あるいは手(足)首(軽度)のはれ、2点：指1~3本はれ、あるいは手(足)首のはれ、3点：指3~5本はれ+手(足)首

のはれ、4点：指全部はれ+手(足)首のはれ、として0点～4点でスコアリングした。マウス1匹について手足合計4本のスコアの合計点、すなわち0点～16点でスコアリングした。値は平均値±標準誤差（N＝20）で示した。

関節炎スコアの結果を第1表に示す。

| | | 第1表 | | | |
|-----------------|-----------------|-----------|-----------|------------|------------|
| | | 関節炎スコア | | | |
| 添加物質 | | 0日後 | 27日後 | 30日後 | 34日後 |
| 無処理群 | | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 | 0.00±0.00 |
| 第1群 | | 0.00±0.00 | 6.65±0.48 | 11.70±0.56 | 13.30±0.59 |
| 第2群 | 甘茶抽出物(0.5%) | 0.00±0.00 | 5.44±0.51 | 10.11±0.75 | 11.56±0.72 |
| 第3群 | グルコサミン(1.0%) | 0.00±0.00 | 5.60±0.41 | 10.65±0.64 | 12.30±0.60 |
| 第4群 | コンドロイチン硫酸(1.0%) | 0.00±0.00 | 4.00±0.68 | 8.29±1.11 | 10.56±1.04 |
| | 甘茶抽出物(0.25%) | | | | |
| | グルコサミン(0.5%) | | | | |
| コンドロイチン硫酸(0.5%) | | | | | |

第1表に示されるとおり、第2群および第3群では、第1群と比較して関節炎スコアの経時的増加の弱い抑制が示された。一方、第2群の半量の甘茶抽出物、ならびに第3群の半量のグルコサミンおよびコンドロイチン硫酸を組み合わせ、て摂食させた第4群では、第2群および第3群と比較して関節炎スコアの経時的増加が顕著に抑制された。

この結果は、第4群における効果が第2群および第3群の結果から予想される効果を上回ることを示しており、甘茶抽出物にグルコサミンおよびコンドロイチン硫酸を組み合わせることによって、相乗的に関節炎を抑制できることを示している。

実施例4

下記組成を混合し、関節炎の予防または治療剤を製造する。

| | |
|----------------------------------|----------|
| 実施例 2 で製造した凍結乾燥粉末 | 9. 8 g |
| グルコサミン（ミヤコ化学株式会社製） | 1 9. 6 g |
| コンドロイチン硫酸（マルハ株式会社製） | 1 9. 6 g |
| パインデックス # 3（松谷化学工業社製） | 4 9 g |
| ピロリン酸第二鉄（鉄源；国産化学社製） | 0. 1 g |
| ホスカル E F C（カルシウム源；日興ファインプロダクツ社製） | 1 g |
| ビタミンミックス（メルク社製） | 1 g |

実施例 5

実施例 4 で製造した関節炎の予防または治療剤 2 0 g を水 1 8 0 m l に分散させ、関節炎の予防または治療用飲料を製造する。

実施例 6

次の配合によりクッキー（3 0 個分）を製造する。

| | |
|---------------------|---------|
| 薄力粉 | 1 0 0 g |
| でん粉 | 7 4 g |
| 水 | 1 4 g |
| 実施例 2 で製造した凍結乾燥粉末 | 6 g |
| グルコサミン（ミヤコ化学株式会社製） | 1 2 g |
| コンドロイチン硫酸（マルハ株式会社製） | 1 2 g |
| ベーキングパウダー | 小さじ 2 |
| 塩 | 小さじ 2 |
| 卵 | 1 個 |
| バター | 8 0 g |

牛乳

大さじ 2

実施例 7

下記飼料を製造する。

| | |
|---------------------------|----------|
| スクロース（キシダ化学社製） | 20.0 重量% |
| コーンオイル（ナカライテスク社製） | 5.0 重量% |
| 重酒石酸コリン（東京化成社製） | 0.4 重量% |
| コーンスターチ（日澱化学社製） | 39.1 重量% |
| A I N-76 ビタミン（オリエンタル酵母社製） | 1.0 重量% |
| A I N-76 ミネラル（オリエンタル酵母社製） | 3.5 重量% |
| セルロース（オリエンタル酵母社製） | 5.0 重量% |
| カゼイン（和光純薬社製） | 25.0 重量% |
| 実施例 1 で製造した凍結乾燥粉末 | 0.2 重量% |
| グルコサミン（ミヤコ化学株式会社製） | 0.4 重量% |
| コンドロイチン硫酸（マルハ株式会社製） | 0.4 重量% |

産業上の利用可能性

本発明により、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにア糖もしくはその塩および／または、コサミノグリカンもしくはその塩を有効成分として含有する関節炎の予防または治療剤、あるいは関節炎の予防もしくは治療用の飲食品、飲食品添加剤、飼料または飼料添加剤を提供することができる。

請 求 の 範 囲

1. アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を有効成分として含有する関節炎の予防または治療剤。
2. アジサイ属に属する植物がアマチャ (Hydrangea macrophylla Seringe var. Thunbergii Makino) である、請求項 1 記載の関節炎の予防または治療剤。
3. アマチャの植物体が甘茶である、請求項 2 記載の関節炎の予防または治療剤。
4. アミノ糖がグルコサミンまたはその塩である、請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の関節炎の予防または治療剤。
5. グリコサミノグリカンがコンドロイチン硫酸またはその塩である、請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の関節炎の予防または治療剤。
6. アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を含有する飲食品または飲食品添加剤。
7. 関節炎の予防または治療に用いられる、請求項 6 記載の飲食品または飲食品添加剤。
8. アジサイ属に属する植物が、アマチャ (Hydrangea macrophylla Seringe var. Thunbergii Makino) である、請求項 6 または 7 記載の飲食品または飲食品添加剤。
9. アマチャの植物体が甘茶である請求項 8 記載の飲食品または飲食品添加剤。
10. アミノ糖が、グルコサミンまたはその塩である請求項 6 ～ 9 のいずれかに記載の飲食品または飲食品添加剤。

11. グリコサミノグリカンが、コンドロイチン硫酸またはその塩である請求項 6 ～ 10 のいずれかに記載の飲食品または飲食品添加剤。

12. アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を含有する飼料または飼料添加剤。

13. 関節炎の予防または治療に用いられる、請求項 12 記載の飼料または飼料添加剤。

14. アジサイ属に属する植物が、アマチャ (*Hydrangea macrophylla* Seringe var. *Thunbergii* Makino) である、請求項 12 または 13 記載の飼料または飼料添加剤。

15. アマチャの植物体が甘茶である請求項 14 記載の飼料または飼料添加剤。

16. アミノ糖が、グルコサミンまたはその塩である請求項 12 ～ 15 のいずれかに記載の飼料または飼料添加剤。

17. グリコサミノグリカンが、コンドロイチン硫酸またはその塩である請求項 12 ～ 16 のいずれかに記載の飼料または飼料添加剤。

18. アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩を投与することを特徴とする関節炎の予防または治療方法。

19. アジサイ属に属する植物がアマチャ (*Hydrangea macrophylla* Seringe var. *Thunbergii* Makino) である、請求項 18 記載の関節炎の予防または治療方法。

20. アマチャの植物体が甘茶である、請求項 19 記載の関節炎の予防または治療方法。

21. アミノ糖がグルコサミンまたはその塩である、請求項 18～20 のいずれかに記載の関節炎の予防または治療方法。

22. グリコサミノグリカンがコンドロイチン硫酸またはその塩である、請求項 18～21 のいずれかに記載の関節炎の予防または治療方法。

23. 関節炎の予防または治療剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

24. 飲食品または飲食品添加剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

25. 関節炎の予防または治療に用いられる飲食品または飲食品添加剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

26. 飼料または飼料添加剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

27. 関節炎の予防または治療に用いられる飼料または飼料添加剤の製造のための、アジサイ属に属する植物の植物体または該植物体抽出物、ならびにアミノ糖もしくはその塩および／またはグリコサミノグリカンもしくはその塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005115

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K35/78, 31/7008, 31/726, A61P19/02, A23L1/30, A23K1/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K35/78, 31/7008, 31/726, A61P19/02, A23L1/30, A23K1/16

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|----------------------------|
| X | JP 2001-78667 A (Fuso Chemical Co., Ltd.), 27 March, 2001 (27.03.01), Par. No. [0013] (Family: none) | 1-4, 6-10, 12-16, 23-27 |
| Y | Ryunosuke NAKAGIRI et al., "Amacha (Hydrangeae Dulcis Folium) no Kansetsuen Yokusei Sayo", Nippon Nogei Gakkai Koen Yoshishu, 05 March, 2003 (05.03.03), Vol.2003, page 58 | 1-17, 23-27 |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
26 May, 2004 (26.05.04)Date of mailing of the international search report
15 June, 2004 (15.06.04)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005115

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | JP 9-503197 A (NUTRAMAX LABORATORIES, INC.), 31 March, 1997 (31.03.97), & WO 94/22453 A1 & US 5364845 A & NO 953853 A & FI 954654 A & EP 693928 A & BR 9406178 A & US 5587363 A & ES 2099686 A & NZ 263710 A & WO 98/27988 A1 & WO 98/48816 A1 | 1-17,23-27 |
| Y | JP 2003-81838 A (Rohto Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 March, 2003 (19.03.03), (Family: none) | 1-17,23-27 |
| Y | Hiroshi SHIMODA et al., "Amacha no Isocoumarin thunberginol A oyobi Kanren Kagobutsu no Men'eki Chosetsu Sayo", Journal of traditional medicines, 1998, Vol.15, No.5, pages 296 to 297 | 1-17,23-27 |
| Y | JP 2001-72582 A (Sunstar Inc.), 21 March, 2001 (21.03.01), (Family: none) | 1-17,23-27 |
| Y | JP 2003-501381 A (University of Sheffield), 14 January, 2003 (14.01.03), Claims 7 to 9 & WO 00/74662 A2 & AU 5089400 A & GB 2355196 A & EP 1207862 A | 1-17,23-27 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/005115

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 18-22
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions according to claims 18 to 22 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/78, 31/7008, 31/726, A61P19/02, A23L1/30, A23K1/16

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ A61K35/78, 31/7008, 31/726, A61P19/02, A23L1/30, A23K1/16

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), BIOSIS (STN), MEDLINE (STN), EMBASE (STN)
JICST (JOIS)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|---------------------------|
| X | JP 2001-78667 A(扶桑化学工業株式会社)2001.03.27, 【0013】 (ファミリーなし) | 1-4, 6-10 12-16, 23-27 |
| Y | 中桐竜介 他, 甘茶 (Hydrangeae Dulcis Folium) の関節炎抑制作用, 日本農芸学会講演要旨集, 2003.03.05, Vol. 2003, p. 58 | 1-17, 23-27 |
| Y | JP 9-503197 A(NUTRAMAX LABORATORIES, INC.)1997.03.31&WO 94/22453 A1&US 5364845 A&NO 953853 A&FI 954654 A&EP 693928 A&BR 9406178 A&US 5587363 A&ES 2099686 A&NZ 263710 A&WO 98/27988 | 1-17, 23-27 |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

26.05.2004

国際調査報告の発送日

15.6.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

鶴見 秀紀

4C

8415

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| | A1&WO 98/48816 A1 | |
| Y | JP 2003-81838 A(ロート製薬株式会社)2003. 03. 19(ファミリーなし) | 1-17, 23-27 |
| Y | 下田博司 他, 甘茶のイソクマリンthunberginol Aおよび関連化合物の免疫調節作用, 和漢医薬学雑誌, 1998, Vol. 15, No. 5, pp. 296-297 | 1-17, 23-27 |
| Y | JP 2001-72582 A(サンスター株式会社)2001. 03. 21(ファミリーなし) | 1-17, 23-27 |
| Y | JP 2003-501381 A(University of Sheffield)2003. 01. 14, 請求項7 - 9&WO 00/74662 A2&AU 5089400 A&GB 2355196 A&EP 1207862 A | 1-17, 23-27 |

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 18-22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、

請求の範囲18～22の発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。